

23.1.2020

## **Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce**

### **Alemtuzumab (Lemtrada ▼): omejitev indikacije, dodatne kontraindikacije in ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas podjetje sanofi-aventis d.o.o. želi seznaniti z naslednjimi informacijami:

#### **Povzetek**

Zdravilo Lemtrada je povezano s tveganjem za resne neželene učinke, včasih s smrtnim izidom. Zato so bile uvedene nove omejitve za njegovo uporabo, kot je navedeno spodaj:

Lemtrada je zdravilo, ki spreminja potek bolezni in je indicirano za samostojno zdravljenje odraslih z zelo aktivno recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS – *relapsing remitting multiple sclerosis*) pri naslednjih skupinah bolnikov:

- bolniki, ki imajo zelo aktivno bolezen kljub celotnemu in ustreznemu poteku zdravljenja z vsaj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (DMT – *disease modifying therapy*);
- bolniki s hitro razvijajočo se, hudo recidivno-remitentno multiplo sklerozo, opredeljeno z dvema ali več zagoni, ki bolnika onesposobijo, v enem letu ter z eno ali več lezijami, ki so pri magnetno resonančnem slikanju možganov vidne po okrepitvi z gadolinijem ali z znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim magnetno resonančnim slikanjem.

Dodatne kontraindikacije so:

- hude aktivne okužbe do njihovega popolnega izginotja;
  - neurejena hipertenzija;
  - anamneza arterijske disekcije cervikocefalnih arterij;
  - anamneza možganske kapi;
  - anamneza angine pectoris ali miokardnega infarkta;
  - koagulopatija, antiagregacijsko ali antikoagulantno zdravljenje;
  - sočasne avtoimunske bolezni poleg multiple skleroze.
- Zdravilo Lemtrada se sme dajati le v bolnišničnem okolju, kjer je takoj dostopna intenzivna nega, kajti med infundiranjem zdravila ali kmalu po infundiranju se lahko pojavijo resni neželeni učinki kot so ishemija miokarda, miokardni infarkt, možganska krvavitev ali pljučna krvavitev. Bolnike je treba skrbno spremljati in jih opozoriti, da morajo obvestiti zdravnika, če se jim kmalu po infundiranju pojavijo kakršni koli znaki ali simptomi resnih neželenih učinkov.
  - Bolnike je treba spremljati glede avtoimunskih bolezni vsaj še 48 mesecev po zadnji infuziji zdravila in jih seznaniti z dejstvom, da se lahko le-te pojavijo tudi več kot 48 mesecev po zadnji infuziji.

## **Dodatne informacije**

EMA je opravila pregled koristi in tveganj zdravila Lemtrada, ki je bil sprožen zaradi novih poročil o resnih neželenih učinkih, vključno s smrtnimi primeri, v obdobju po prihodu zdravila na trg. Obstoječi ukrepi za zmanjševanje tveganj niso zadoščali za obvladanje teh tveganj.

EMA je zaključila, da obstaja tesna časovna povezanost pojava ishemije miokarda, miokardnega infarkta, možganske krvavitve, disekcije cervikocefalnih arterij, pljučne alveolarne krvavitve in trombocitopenije, ki so sicer redki neželeni učinki, z infuzijo zdravila Lemtrada. V številnih primerih so se ti učinki pojavili v nekaj dneh po infundiranju in bolniki niso imeli tipičnih dejavnikov tveganja za te dogodke.

Prav tako obstaja vzročna povezava zdravljenja z zdravilom Lemtrada in avtoimunskim hepatitisom, hemofilijo A in hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH). HLH je smrtno nevaren sindrom imunske aktivacije, za katerega so značilne zvišana telesna temperatura, hepatomegalija in citopenija. Če HLH ni zgodaj prepoznana in zdravljena, je povezana z veliko umrljivostjo.

Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev ali let po začetku zdravljenja z zdravilom Lemtrada. Za spremljanje zgodnjih znakov avtoimunskih bolezni je treba klinične preglede in laboratorijske preiskave redno izvajati vsaj še 48 mesecev po zadnji infuziji zdravila Lemtrada. Bolnike, ki se jim pojavi avtoimunost, je treba oceniti glede tveganja za druge avtoimunske bolezni. Poskrbeti je treba, da se bolniki in zdravniki zavedajo možnosti za avtoimunske bolezni, ki se lahko pojavijo tudi več kot 48 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Lemtrada.

Ugotovljeno je bilo tudi, da so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lemtrada, poročali o reaktivaciji Epstein-Barrovega virusa (EBV), vključno s primeri hude oblike hepatitisa zaradi EBV.

Po končanem pregledu je EMA zaključila, da je treba terapevtsko indikacijo za zdravilo Lemtrada omejiti ter uvesti nove kontraindikacije (glejte Povzetek) in ukrepe za zmanjševanje tveganj.

Zdravljenje z zdravilom Lemtrada mora uvesti in nadzorovati nevrolog, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z multiplo sklerozo. Zdravilo se sme dajati le v specializiranem bolnišničnem okolju, kjer je takoj dostopna intenzivna nega in so na voljo specialisti ter oprema, potrebni za pravočasno diagnozo in obvladovanje neželenih učinkov, zlasti ishemije miokarda, cerebrovaskularnih neželenih učinkov, avtoimunskih stanj in okužb.

Naslednja navodila za infundiranje so namenjena zmanjšanju resnih neželenih učinkov, časovno povezanih z infundiranjem zdravila Lemtrada.

- Ovrednotenje pred infundiranjem:
  - Opraviti je treba EKG in preveriti vitalne znake, vključno z meritvijo srčne frekvenca in krvnega tlaka.
  - Opraviti je treba laboratorijske preiskave (celotno krvno sliko vključno z diferencialno, serumske transaminaze, kreatinin v serumu, preiskave delovanja ščitnice in analizo urina, vključno z mikroskopskim pregledom).
- Med infundiranjem:
  - Izvajajte stalen/pogost (vsaj vsako uro) nadzor srčne frekvenca, krvnega tlaka in bolnikovega celotnega kliničnega stanja.
  - Infundiranje prenehajte:
    - v primeru hudega neželenega učinka,
    - če se pri bolniku pojavijo klinični simptomi, ki kažejo na razvoj resnega z infundiranjem povezanega neželenega učinka (ishemija miokarda, hemoragična možganska kap, disekcija cervikocefalne arterije ali pljučna alveolarna krvavitev).

- Po infundiranju:
  - Bolnike je priporočljivo vsaj 2 uri po infundiranju zdravila opazovati glede infuzijskih reakcij. Bolnike s kliničnimi simptomi, ki kažejo na razvoj resnega neželenega učinka, časovno povezanega z infundiranjem (ishemija miokarda, hemoragična možganska kap, disekcija cervikocefalne arterije ali pljučna alveolarna krvavitev), je treba natančno spremljati, dokler ti simptomi povsem ne minejo. Čas opazovanja (hospitalizacija) je treba stanju primerno podaljšati. Bolnike je treba seznaniti z možnostjo za zapoznel pojav z infundiranjem povezanih reakcij in jim naročiti, da morajo o simptomih poročati in poiskati ustrezno zdravniško pomoč.
  - Število trombocitov je treba določiti takoj po infundiranju na 3. in 5. dan prvega ciklusa infuzij ter tudi takoj po infundiranju na 3. dan vseh nadaljnjih ciklusov. Klinično pomembno trombocitopenijo je treba spremljati, dokler ne mine oziroma presoditi o potrebi po napotitvi k hematologu.

Ti ukrepi bodo vključeni v informacije o zdravilu Lemtrada. Posodobljena bosta tudi vodnik za zdravnike in opozorilna kartica za bolnika.

### **Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih**

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z biološkim zdravilom Lemtrada, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si).

**Zdravilo Lemtrada je biološko zdravilo. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno v kartoteki bolnika zabeležiti lastniško ime in številko serije zdravila, ki ga bolnik prejme, prav tako tudi na obrazcu v primeru poročanja o domnevnih neželenih učinkih zdravila.**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila.

### **Kontaktne podatke podjetja**

Če imate kakršnakoli vprašanja ali potrebujete dodatne informacije, vas prosimo, da se obrnete na:

sanofi-aventis d.o.o.

Letališka cesta 29A

1000 Ljubljana

[info.slovenia@sanofi.com](mailto:info.slovenia@sanofi.com)

Tel.: 01 560 48 00

Vukašin Andrić

Vodja za medicinske zadeve